

⑨ 日本国特許庁 (J P) ⑩ 特許出願公開  
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-69061

⑫ Int. Cl. <sup>4</sup> C 07 C 141/16 A 61 K 31/60 C 07 C 139/10	識別記号 A B E A C L	庁内整理番号 6667-4H 6664-4C 6664-4C 6667-4H	⑬ 公開 昭和60年(1985)4月19日
審査請求 未請求 発明の数 3 (全 5 頁)			
⑭ 発明の名称	5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの塩		
	⑮ 特 願 昭59-129398		
	⑯ 出 願 昭59(1984)6月25日		
優先権主張	⑰ 1983年7月1日 ⑱ 西ドイツ (D E) ⑲ P 3323702.6		
⑳ 発 明 者	ハルトムート ロコス	ドイツ連邦共和国 D-1000	ベルリン 37 アム フィンシュタール 27ビー
㉑ 発 明 者	ハインツ コンザーク	ドイツ連邦共和国 D-1000	ベルリン 42 ラートハウスシュトラッセ 23
㉒ 出 願 人	ヘニング ベルリン ゲー・エム・ペー・ハーヘー ユント フアルマベルケ	ドイツ連邦共和国 D-1000	ベルリン 42 コムツルシュトラッセ 19-20
㉓ 代 理 人	弁理士 砂川 五郎	外 1 名	
最終頁に続く			

## 明細書の修正(内容に変更なし)

## 目次 第II 章

1. 発明の名称  
5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの塩
2. 特許請求の範囲  
(1) 5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの生理的に無害の塩  
(2) 5-ニトロサルチル酸アルキルエステルをカルボジイミドと塩酸とを用いてエステル化し、そのアルキルエステル塩をアルカリ性で加水分解し、得られた5-ニトロサルチル酸-〇-サルフェートを還元することを特徴とする5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの生理的に無害の塩の製造方法  
(3) 5-ニトロサルチル酸アルキルエステルとしてニチルエステルを使用することを特徴とする特許請求の範囲2の方法  
(4) カルボジイミドとしてジシクロヘキシルカルボジイミドを使用することを特徴とする特許請求の範囲2及び3の方法  
(5) アルカリ性加水分解を苛性カリで行い、得られたジカリウム塩を所望により酸いで自体中和の方法で5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの生理的に無害の塩に還元することを特徴とする特許請求の範囲2ないし4による方法  
(6) 5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの生理的に無害の塩を含む塩酸剤

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明の対象は、5-アミノサルチル酸-〇-サルフェートの生理的に無害の塩、その製法及び殺菌性大腸炎、腸局性回腸炎、慢性非特異性炎症等の疾病の治療に適した、それらを含む組成物である。

## 従来の技術及び解決すべき課題

従来それら疾病を治療するための標準的薬剤はサルチルサルファピリジンである。この化合物は大腸経口投与され、おそく大腸で2つの代謝生成物、5-アミノサルチル酸及びサルファピリジンに分解せられる。しばしば観察される副作用は、そのサルファピリジンによるものと見られる一方、5-アミノサルチル酸が有効成分である様に見受けられる。カーン他、ランセット 2, 802 (1977)参照。5-アミノサルチル酸は不安定であるから、錠剤等の場合は大腸まで運ばれて行かない。それゆえ錠剤にカーン等により上記の不利を有しない新製剤合成の可能性が考慮された。カーン他、上述の文献)。

本出願人のドイツ特許公開公報 33 27 013からサルチルアゾ安息香酸を含む、高毒性大腸炎、腸局性回腸炎、慢性非特異性炎症等の治療剤は知られている。この薬剤は現在臨床的に試みられており、効力が認められている。サルチルアゾ安息香酸はしかし、副作用を懸念され得るだけ既剤には含まれていない方がよいとされているアゾ基を含んで

## 第4686号- 59081(2)

いる。

本発明は従ってガリツナルフェブリジンの欠点を有せず、少なくともサルタルアン安息香酸と同程度に治療に使用できる様な、別の5-アミノサルタル酸の誘導体を開発することを課題とするものである。

課題の解決手段：

今、5-アミノサルタル酸-0-サルファートの生理的に有害の塩がそのために避していること、そしてその上、大腸で所望の5-アミノサルタル酸を長期に平均して遊離するという利点を有することが見出された。

5-アミノサルタル酸-0-サルファートの生理的に有害の塩は従来、文献には説明されていない。ケミカル・アブストラクトにはなるほど、「安息香酸、5-アミノ-2-スルホキシド」は既に説明されているが、しかしその 79,52744 (1972) にはドイツ特許公開公報 21 56 666 を引用しているだけであり、その公報にはスクレオサッドアミドの、5-アミノ-3-スルホサルタル酸-0-サルファートと説明されている。5-アミノ-3-スルホサルタル酸はアミノサルタル酸のスルホン化により生成するものである。それに反して、本発明の5-アミノサルタル酸-0-サルファートはスルホン酸ではなくて、そのアミノサルタル酸のフェノール性水酸基の硫酸エステルである。この硫酸エステルは直接の合成法では従来製法出来なかった。

本発明によって5-アミノサルタル酸-0-サルファートが5-ニトロサルタル酸アルキルエステルをカルボジ

ミド類及び硫酸を用いてエステル化し、そのアルキルエステル基をアルカリ性で加水分解し、得られた5-ニトロサルタル酸-0-サルファートを還元することにより、初めて製造することができた。

アルキルエステルとしては、すべての低級アルキルエステルが使用できるが、文献公開のニアルエステルを使用するのがよい (P. 4-4, S. 727 729, 418, 453 (1891)参照)。同様にしてメチルエステル、プロピルエステル、又はブチルエステルも純粋使用できる。

フェノール性水酸基のエステル化は本発明によると、カルボジミド類と硫酸とを反応させることで行われる。カルボジミドとしては、そのエステル化に使用される普通のカルボジミドがすべて使用できる。ジシクロヘキシルカルボジミドが特によい。最も近い工程で任意の順序で、そのアルキルエステル基はアルカリ性加水分解される。そして5-ニトロ基を5-アミノ基に還元する。アルキルエステル基のその加水分解はアルカリ性で行うのが良いがそれは、フェノール基の硫酸エステルが酸に強いからである。酸に対する感受性が極めて強いから、漸進的5-アミノサルタル酸-0-硫酸は短時間で酸に分解せられる。5-ニトロ基の5-アミノ基への還元は、既に公知の方法で還元。又は高められた圧力で触媒的に分解することにより簡単に行われる。

エステル基のアルカリ性加水分解が、どの様な塩基で行われるかによって、5-アミノサルタル酸-0-硫酸エス

タルの対応する塩がすぐさま析出する。その結晶性の良き及び顆粒の堅固さによって、塩類としては等性力を使用するのがよい。このものは特に、生理的に不配の塩基に酸化されている。

このガリツウム塩の他の、生理的に不配のない塩への交換は、自公知の方法により例えば、適当に負荷したイオン交換樹脂により行われる。

セルフエリによるアブストラクトの分解についてのエンゲルの研究から (J. Am. Chem. Soc. 51, 2493頁 (1929)) 判る様に特に、5-アミノサルタル酸-0-硫酸エステルが生成するものと推測されてきた。この場合、明らかに尿酸結晶の結った溶解が問題になっている。なぜならば、当時見出された生成物の性質は、決して有効な5-アミノサルタル酸-0-硫酸エステルもしくは本発明による5-アミノサルタル酸-0-サルファートの生理的有害の塩の性質と一致しないからである。既にそこに説明されている物質は強い酸におし安定であり、5セル塩液中で長時間煮沸してはじめて少しばかり分解するだけである。その上、5-アミノサルタル酸-0-硫酸エステルを直接的に製造するためのその実験は、当時そのものを絶対つくることが出来た筈のものとなっていた。

発明の効果：

本発明の5-アミノサルタル酸-0-サルファートの生理的に有害の塩は、小腸では遊離上分解されることがないが、大腸ではおそくそこに存在する細菌及び酵素によって除

々に、平均して所望の5-アミノサルタル酸と生理的に無害のないサルファートとに分解されるという驚くべき性質を有している。本発明の物質はかくして、5-アミノサルタル酸を理想的な形でその効力を発揮する塩所に送り込むことを可能にする。

かくして本発明は、5-アミノサルタル酸-0-サルファートの生理的に有害の塩を含有する塩基にも関する。硫酸エステルの比較的塩分子の塩が小腸で完全に吸収されることがなく、望ましいように大腸で分解され、それ故にたつということば、確かに予測できいことであった。

使用法：

本発明の塩類は錠剤、丸剤、並びに液剤として使用できる。分解はかくして、大腸ないし結腸ではじめて行われるべきであるから、本発明の錠剤や丸剤は小腸で溶けるのがよい。そのために例えば、物が小腸のアルカリ性媒体中ではかき解けない様な塩が選ばれる。ところでその様な目的は錠剤や丸剤を小腸粘膜性フィルムで被覆することによって容易に達成できる。そしてその様なフィルムは例えば、ローム社のオイドラゴットラッカー (Eudragit-lacken) で製造できる。

本発明の塩類を製剤する場合に、錠剤や丸剤を製造するための普通の補助剤はすべて使用できる。その様な補助剤としては、タルク、糊粉、セルローズ、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ステアリン酸マダレンタム等があげられる。小腸溶解性粒剤を作るためには、ア

ルカリ性でしか分解しないか、又は溶解しない様な特別のポリカルボン酸やその塩のポリマーが適当である。普通は小腸溶解性フィルム被覆も大抵は、小腸のアルカリ性媒体中で初めて溶解又は分解する様な酸性ポリマーからなっている。

生理的に緊急のない用途はその有効性や吸収について、何等の決定的な要求を課すことがない。その故実際上は、起始のカルシウムの代わりにナトリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム及び生理的に受け入れられるアミン類も塩基として使用できる。

この発明の錠剤又は丸剤は普通、0.3 ないし 1 g の 5-アミノサルチル酸-O-サルフェートを含有している。急性炎症を治療するには、大人では毎日 1 ないし 3 g の有効物質を経口的に投与する。長期療法における再発予防のためには、1 ないし 4 g を 1 日分とし、多くの個別用量に分けて用いる。従来観察されたサルソスルファピリジン塩での副作用は、本発明の類似の場合には観察されないもので、本発明によると従来より多く投与することができる。

その用法は普通適度で行われるが、その薬理活性薬剤、もしくはフィルム剤剤を使用するのがよい。特別の事情によって、殊に腸内滞留時間が著しく短縮されているような時は胃で溶解する錠剤又は丸剤を使用することが出来る。殊に定期治療の場合は、経口治療の代わりに投与することも考慮される。その場合 1 日は 1 回又は数回 (100 ml) の錠剤をすることが出来る。その様な錠剤は 1 ないし 3 g、

クロホルム/メタノール/水 (87 / 97 / 15 / 7、V/V)  
Rf = 0.74

18.7g の 5-ニトロサルチル酸エチルエステル-O-サルフェート (カリウム塩) を 750 ml の沸水酸化カリウム溶液 (4.4 g KOH) に溶かし、窒気で加熱し加水分解する。

次いで攪拌しながら、稀酸液を徐々に 0.5 日になるまで加える。820 ml の水と 8.10g の  $\text{pH}$ -緩衝液 (10% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上、pH 7.5) とを加えたのち、強力な水素気流を導入する (反応を促進するためには圧力容器中で操作することが出来る)。

完全に還元したのち (薄層クロマトグラフィー) 処理を経過し、蒸気を 90 ml に濃縮する。濃縮液を減圧下、330 ml の水エタノールと混合する。完全結晶の後、濾過し、洗いでエタノール中で乾燥する。

収率 8.0 g の 5-アミノサルチル酸-O-サルフェート (ジカリウム塩)。

薄層クロマトグラフィー: 硅胶ゲル; イソプロパノール/クロホルム/メタノール/水 (87 / 97 / 15 / 7、V/V)  
Rf = 0.74

110 °C で 2 日加熱によるか、アリルサルファターゼ (EC 2.1.1.7) (ペーリンガー・マンハイム) を用いて硫酸エステルを分解することによって 5-アミノサルチル酸が得られる (薄層クロマトグラフィー 上記システム、Rf = 0.38)。

分析のため、水溶液からエタノールを用い、再度再沈析させる。無色結晶、融点 > 280 °C

### 33 例 50- 69661 (3)

所に 3 g の 5-アミノサルチル酸-O-サルフェートを 100 ml 溶液中に含有している。用いた炭酸はかくて 10 ~ 60 日に 30 g の有効物質を 1 l の溶液に含んでいる。

実施例

次記実施例には本発明による 5-アミノサルチル酸-O-サルフェートの生理的に有害な塩の製造及び効力が表示されている。

#### 実施例 1.

水浴中で 74.26 g の N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCO) を、80 ml のジメチルホルムアミド (DMF) に溶かした溶液に、0.01 DMF 中 18.14 g の 5-ニトロサルチル酸エチルエステル (P. 42, J. 727 Prakt. Chem. 42, 452 (1881 参照)) の溶液を加える。次いで 80 ml の DMF 中、8.9 ml の濃硫酸を加える。この懸濁液を 1 時間水浴中で、次いで 2 時間油浴中で攪拌する。

水浴中で冷却した後 6.15 g の無水硫酸カリの 50 ml 冷水溶液に、この混合物を 2.4 l の水と混合する。75 分後 (氷水中) 析出したジメチル尿素を分離する。その濾過後物を 2 回それぞれ 150 ml の水で洗う。残液の濃度をシロップになるまで濃縮する。150 ml のジエチルエーテル及び 80 ml のエタノールを加えると結晶ができる。完全結晶化後これを過濾してジエチルエーテルで洗いでエタノール中で乾燥する。

収率 18.7g 5-ニトロサルチル酸エチルエステル-O-サルフェート (カリ塩)

薄層クロマトグラフィー: 硅胶ゲル; イソプロパノール/

分析結果 C 7 H 5 K 2 N O 6 S 1 H 2 O (327.4)

	C	H	K	N	S
計算値	25.7	2.2	23.9	4.2	9.8
実験値	25.6	2.1	23.8	4.2	9.8

#### 実施例 2.

5-アミノサルチル酸-O-サルフェートジカリウム塩 (ASA-S) 及び 5-アミノサルチル酸 (ASA) とサルチルアゾ安息香酸 (ISB-218) の反応。

それぞれにつき 100 ml の大瓶に (それぞれ 2 ないし 5 匹) をテストした。ASA と ASA-S を 10 ml に及びアルカリセリックスデテクターを用いて測定した。

カラム Rf = 18 (5 ml), 120 x 4.0 mm  
溶出剤 アセトニトリル/0.2 M リン酸塩、pH 7.5/1.25 M  
セナトリノサルチルアゾ安息香酸 (30 / 5 / 65 ; V, V, V)  
1 ml/分  
デテクター フルゲルセンソス, 315 / 600 nm

ASA	出口値	5.41	4.8	4.1	(100 %)
20 分	4.97 ± 0.28	80.0			
40 分	4.96 ± 0.76	79.7			
60 分	3.32 ± 0.89	57.7			

ASA-S

出口値	10.98 $\mu\text{g}$ / ml	(100 %)
20分	10.65 $\pm$ 1.60	27.4
40分	12.13 $\pm$ 1.05	110.9
60分	16.37 $\pm$ 0.91	54.9

2mlのジエチサン溶液をイソアルブセートで抽出し、苛性ソーダ水溶液で逆抽出し、448 nm で測定する。

HB-313

出口値	8.72 $\mu\text{g}$ / ml	(100 %)
20分	3.75 $\pm$ 1.21	100.3
40分	8.68 $\pm$ 0.95	98.4
60分	9.90 $\pm$ 0.96	100.2

表附例 3

自由能法による吸収と分解

何時間後	ASA-S	HB-313
1回片断	2.74	3.60
(ASA としての%) (1.30)		(1.60)

Ac-ASA ( $\mu\text{g}$  / ml)

出口値		
0時間	1.10	0.12
1時間	0.87	0.48
2時間	0.50	0.55
4時間	0.50	1.25

Ac-ASA 薬物濃度 (角量%)

出口値		
24時間	4.91	8.17
48時間	8.16	10.02

## 特開昭60-69061(4)

ASA	5-アミノサルチル酸
ASA-S	5-アミノサルチル酸-O-サルフェート
Ac-ASA	N-アセチル-5-アミノサルチル酸
HB-313	サルチルアゾ薬品溶液

上記吸収はASA-SがHB-313と同様に、小腸中では実際に吸収されることがないが、大腸中では平均に且つ長時間にわたってHB-313に遊離、吸収され、且つ尿を経て排出されることを示している。形質的には副作用は全く観察されなかった。

## 第1頁の続き

発明者 ホルファングホルト ドイツ連邦共和国 D-8000 ミュンヘン 19 ボルビニ  
シュトラッセ 54



## 特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 59 年特許願第 129398 号(特開昭  
59-69061 号, 昭和 60 年 4 月 19 日  
発行 公開特許公報 60-691 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ  
たので下記のとおり掲載する。 5 (2)

Int. Cl. 5	識別 記号	序内整理番号
C07C305/24 A61K 31/60	ABB ACL	8217-4H 7375-4C
C07C303/24		

(1) 明細書の「発明の名称」の欄を下記の如く  
補正致します。

— 起 —

『5-アミノサリチル酸-0-サルフェートの塩』

(2) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄を下記  
の如く補正致します。

— 起 —

1) 明細書の第2頁第3～4行の「5-アミノサ  
ルチル酸-0-サルフェート」との記載を、

『5-アミノサリチル酸-0-サルフェート(5-  
アミノサルチル酸-0-サルフェート)』と補  
正する。

2) 明細書の第2頁第10、13、15行、第3頁第  
4、7、9、11、18、19、20、21、24、25行、第  
4頁第2～3、19～20、25行、第5頁第10、13～  
14、16、19、22行、第6頁第1、3～4、6、  
7行、第7頁第12行、第8頁第1、5、10～11、22  
行、第9頁第3、15、22行、第10頁第4、7行、  
第12頁第1、2、3行の、「サルチル酸」との記

平成 2. 10. 25 発行  
日本特許庁(特許公報) 第 25 号

平成 2 年 10 月 25 日  
第 25 号 第 2 頁 第 4 行

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和59年 特許願 第129398号

2. 発明の名称

5-アミノサリチル酸-0-サルフェートの塩

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ヘニング ベルリン ゲー・エム・ペー・ハー  
ヘー ユント ファルマベルゲ

4. 代理人

住所 東京都新宿区四谷2-14ミツヤ四谷ビル8階

電話(358)1798/9

氏名 (7457) 弁護士 柳川 泰 男

5. 補正の対象

- (1) 明細書の「発明の名称」の欄。
- (2) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄。
- (3) 明細書の「特許請求の範囲」の欄。

6. 補正の内容

別紙のとおり。

— 起 —

載を、「サリチル酸」と補正する。

3) 第2頁第19、23～25行、第3頁第3行、第10  
頁第7～8行、第12頁第4行の「サルチルアゾ」  
との記載を、「サリチルアゾ」と補正する。

4) 第3頁第17行の「サルチレート」との記載  
を、「サリチレート」と補正する。

5) 第3頁下から3行目の「製法」との記載を、  
『製造』と補正する。

6) 第4頁下から4行目の「分解」との記載を、  
『水酸化』と補正する。

7) 第5頁脱下行の「酸」との記載を、「徐」と  
補正する。

8) 第6頁第17行の「溶部」との記載を、「溶  
解」と補正する。

9) 第10頁下から4行目、第11頁第2、9行の、  
「出口値」との記載を、「初期値」と補正する。

10) 第11頁下から11行目の、「A c - A S A」と  
の記載を、「A c - A S A 血清レベル」と補正  
する。

11) 第12頁第6～7行の、「大腸中では・・・

(487) — 起 —

遊離、吸収され。」との記載を、

『大腸中では平均して且つH<sub>2</sub>B-313よりも長時間にわたってASAを遊離し、ASAは吸収され、』と補正する。

られたジカリウム塩を所望により次いで自体公知の方法で5-アミノサリチル酸-0-サルフェートの生理的に無害の塩に変えることを特徴とする特許請求の範囲第2ないし4項の何れか一項記載の方法。

(6) 5-アミノサリチル酸-0-サルフェートの生理的に無害の塩を含む治療剤。』

- 以上 -

平成 2, 10, 25 発行

(3) 明細書の「特許請求の範囲」の欄を下記の如く補正致します。

---記---

『(1) 5-アミノサリチル酸-0-サルフェートの生理的に無害の塩。

(2) 5-ニトロサリチル酸アルキルエステルをカルボジイミド類と硫酸とを用いてエステル化し、そのアルキルエステル基をアルカリ性で加水分解し、得られた5-ニトロサリチル酸-0-サルフェートを還元することを特徴とする5-アミノサリチル酸-0-サルフェートの生理的に無害の塩の製造方法。

(3) 5-ニトロサリチル酸アルキルエステルとしてニサルエステルを使用することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の方法。

(4) カルボジイミドとしてジシクロヘキシルカルボジイミドを使用することを特徴とする特許請求の範囲第2項及び第3項の何れか一項記載の方法。

(5) アルカリ性加水分解を苛性カリで行い、得